

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

FURUYA, Satoshi
Hamacho-Hanacho Building
6th Floor
2-17-8, Nihonbashi-Hamacho
Chuo-ku, Tokyo 1030007
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 07 June 2005 (07.06.2005)	
Applicant's or agent's file reference 000004108PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP05/005456	International filing date (day/month/year) 17 March 2005 (17.03.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 18 March 2004 (18.03.2004)
Applicant EGASHIRA, Kensuke	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
18 March 2004 (18.03.2004)	2004-077581	JP	07 April 2005 (07.04.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nevers Althea
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Facsimile No. +41 22 338 70 10 Telephone No. +41 22 338 8392

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005456

International filing date: 17 March 2005 (17.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-077581
Filing date: 18 March 2004 (18.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

17.3.2005

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP2005/005456

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2004年 3月18日

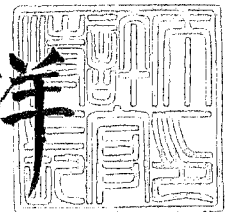
出願番号
Application Number: 特願2004-077581
[ST. 10/C]: [JP2004-077581]

出願人
Applicant(s): 江頭 健輔

2005年 1月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川 洋



出証番号 出証特2005-3002839

【書類名】 特許願
【整理番号】 104XX005
【提出日】 平成16年 3月18日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 45/00
【発明者】
 【住所又は居所】 福岡県福岡市早良区百道浜 3-5-2 アクアコート 2 番館 10
 1 号
 【氏名】 江頭 健輔
【特許出願人】
 【識別番号】 500242801
 【氏名又は名称】 江頭 健輔
【代理人】
 【識別番号】 100087642
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 古谷 聡
 【電話番号】 03(3663)7808
【選任した代理人】
 【識別番号】 100076680
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 溝部 孝彦
【選任した代理人】
 【識別番号】 100091845
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 持田 信二
【選任した代理人】
 【識別番号】 100098408
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 義経 和昌
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 200747
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層を表面に有する薬剤・遺伝子溶出型ステント。

【請求項 2】

ハイブリッドポリペプチドが、フィブロネクチン由来のコラーゲン結合性ドメイン(FNCBD)のポリペプチドと抗炎症因子又は血管新生因子が結合したものである、請求項 1 記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。

【請求項 3】

ハイブリッドポリペプチドが、FNCBDのカルボキシ末端に抗炎症因子又は血管新生因子が結合したものである、請求項 1 又は 2 記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。

【請求項 4】

抗炎症因子がケモカインのN末端欠失体である、請求項 2 又は 3 記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。

【請求項 5】

ケモカインのN末端欠失体が、モノサイト ケモアトラクタント プロテイン-1 (monocyte chemoattractant protein-1; MCP-1)のN末端欠失体[7ND]である、請求項 4 記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。

【請求項 6】

ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子が配列 1 又は配列 2 である、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。

【請求項 7】

血管再狭窄、急性冠症候群又は脳虚血の治療に使用する、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。

【請求項 8】

血管再狭窄が、経皮的冠動脈形成術(PTCA)又は経皮的血管形成術(PTA)後の再狭窄である、請求項 7 記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 薬剤・遺伝子溶出型ステントステント

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬剤・遺伝子溶出型ステントに関するものである。

【背景技術】

【0002】

狭心症や心筋梗塞の基本病態は、動脈硬化による冠動脈の狭窄・血栓であり、これに対し動脈硬化性狭窄を拡張する冠インターベンション（PCI、バルーン拡張、ステント拡張）が有用な治療として世界的に普及している。

【0003】

しかし、いったん拡張した冠動脈が再び狭くなる「再狭窄」が高率に発生することが医学的問題となっている。再狭窄により再発する心筋虚血により、狭心症や心筋梗塞症が再び起こる可能性が高く、しばしば再PCI施行あるいは冠動脈バイパス手術が必要になる場合が少なくない。

【0004】

したがって、再狭窄を抑制する新しい治療方法が期待されているが、未だ確立した方法はなかった。

【特許文献1】 WO02/47739号公報

【特許文献2】 特開2002-060400号公報

【特許文献3】 特開2002-284698号公報

【非特許文献1】 Artif Organs. 2003 Feb;27(2):147-54.

【非特許文献2】 Nat Biotechnol. 2000 Nov;18(11):1181-4.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

改善策として、最近、ステントに再狭窄を抑止する薬剤をコーティングするdrug-eluting stentが注目されており、このようなコーティングステントを用いれば、再狭窄抑制因子を局所に長期間作用させることが可能になるとして、2002年6月、N Engl J Med誌には、抗癌薬であり、抗増殖作用のあるsirolimus(ラパマイシン)をコーティングしたステントが報告されている。しかし、亜急性期血栓に起因する死亡例発現、過敏反応(疼痛、湿疹、血圧変動等)、慢性炎症の持続、内皮再生/血管修復反応遅延などの問題があり、十分な改善は得られていなかった。

【0006】

また、上記文献にも同様の目的に関する発明が記載されているが、やはり十分な効果は得られていなかった。

【0007】

本発明が解決しようとする課題は、抗炎症作用、抗血栓作用、組織修復反応の保全、内皮再生能の保全などの機能を有する、より安全で効果の優れた薬剤・遺伝子溶出型ステントを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、課題の解決手段として、ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層を表面に有する薬剤・遺伝子溶出型ステントを提供するものである。

【0009】

本発明において、ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層は、1層又は2層以上の組み合わせからなるものであり、ステントの全表面又は一部表面に形成されているものである。

【発明の効果】

【0010】

本発明の薬剤・遺伝子溶出型ステントは、ハイブリッドポリペプチド、特に均一な微小サイズカプセルであるハイブリッドポリペプチドをコードする遺伝子を病変部位に直接送達できるため、投与量が少なく済むので安全性及び効果がより高く、かつ効果が長期間持続するという利点がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の薬剤・遺伝子溶出型ステントは、ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層を表面に有するものである。

【0012】

ハイブリッドポリペプチドは、フィブロネクチン由来のコラーゲン結合性ドメイン(FNCBD)のポリペプチドと抗炎症因子又は血管新生因子が結合したものが好ましい。フィブロネクチン由来のコラーゲン結合性ドメイン(FNCBD)とは、特開2002-060400号公報の段落0019～0021に記載されたポリペプチドである。

【0013】

更にハイブリッドポリペプチドは、FNCBDのカルボキシ末端に抗炎症因子又は血管新生因子が結合したものが好ましい。

【0014】

抗炎症因子とは、炎症に対し抑制的に働くサイトカインであり、具体的には例えばTGF- β 、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、ガレクチン-3、ケモカインのN末端欠失体などを挙げることができる。

【0015】

これらの抗炎症因子の中でも、より好ましくは白血球やリンパ球の遊走／活性化を誘導するケモカインのN末端欠失体を挙げることができ、更に好ましくはモノサイト ケモアトラクトント プロテイン-1(monocyte chemoattractant protein-1; MCP-1)のN末端欠失体である7NDを挙げることができる。

【0016】

血管新生因子とは、血管新生を促すシグナルを送るサイトカインであり、具体的には例えばHGF、VEGF、bFGF、TNF- α 、TP等を挙げることができ、なかでもHGFがより好ましい。

【0017】

本発明におけるハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子は、より好ましくは配列1(FNCBD-7ND)又は配列2(FNCBD-HGF)である。

【0018】

本発明のステントは、ステントの全表面(外表面及び内表面)又は一部表面(例えば、外表面のみであり、適宜選択できる)にハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層(遺伝子層)を形成することで得られる。

【0019】

遺伝子層は1層でも2層以上の異なる機能を有する複数層の組み合わせからなるものでもよく、形成方法は特に制限されるものではない。例えば、バインダー成分等を用いて遺伝子層をステント表面に直接形成する方法、プライマー層を形成し、その上に遺伝子層を形成し、更に保護層を形成する方法などを適用することができる。

【0020】

具体的な形成方法は、遺伝子、バインダー成分などを溶解できる水及び／又は有機溶媒を用いた塗布法、浸漬法又は噴霧法と、乾燥法(自然乾燥、減圧乾燥など)を適宜組み合わせる方法を使用できる。

【0021】

本発明のハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層を表面に有するステントは、例えば動脈内の病変部位に留置したとき、アシドーシスにより抗炎症因子又は血管新生因子を徐々に遊離することができ、更に病変部位の細胞への導入効率を高めることができるので、長期間、持続して炎症又は低酸素状態にある組織に対して、直接、抗炎症作用・血管新生作用を発揮できる。導入効率は、病変部位の細胞に導入された遺伝子の量／

遊離した遺伝子の量×100で示されるものである。

【0022】

本発明のステントは、血管再狭窄〔経皮的冠動脈形成術(PTCA)又は経皮的血管形成術(PTA)後の再狭窄〕、急性冠症候群又は脳虚血の治療方法において使用することができる。

【実施例】

【0023】

本発明を具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【0024】

実施例1 (薬剤・遺伝子溶出型ステントの作製)

以下の(1)～(4)の手順にて、4層構造の薬剤・遺伝子溶出型ステントを作製した。

【0025】

(1) シランカップリング剤をメタノール/水(容量比; 50/50)に希釈し、内径約2.8mmのステントの外表面に塗布後、乾燥しプライマー層を形成した。

【0026】

(2) プライマー層の上に、吸水性のポリエーテルタイプ熱可塑性ポリウレタンをテトラヒドロフラン(THF)に溶解した2質量%溶液をコーティングし、薬剤層ベースを形成した。

【0027】

(3) 10質量%ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子の水溶液中に、(2)で作製したステントを浸漬し、十分に膨潤させた。その後、真空乾燥にて水分を除き、薬剤層を形成した。

【0028】

(4) 薬剤層の上に、生体内で安定性の高いポリカーボネートタイプ熱可塑性ポリウレタンをテトラヒドロフラン(THF)に溶解した2質量%溶液をコーティングし、保護層を形成し、本発明のステントを得た。この保護層により、薬剤のバースト放出が抑制される。

【0029】

実施例2 (コレステロール負荷ウサギ・モデルにおける遺伝子発現と炎症像の検討)

1%コレステロールを4週間負荷した高脂血症家兎の腸骨動脈に、マーカー遺伝子であるLacZをコードした遺伝子をコートしたステント(内径約2.8mm)を留置し3日後に遺伝子発現を検討した。遺伝子発現陽性細胞は、内膜細胞で60～70%、中膜～外膜細胞で50%に認められた。遺伝子をコートしていないステントでは陽性細胞は認めなかった。非特許文献2の結果と比較すると、10倍以上の導入効率を得られた。

【0030】

実施例3 (コレステロール負荷ウサギ・モデルにおける炎症像の検討)

1%コレステロールを12週間負荷した高脂血症家兎の腸骨動脈に、金属ステント(n=5)、又は遺伝子コーティングステント(n=5)(いずれも内径約2.8mm)を留置し、10日後に動脈組織のマクロファージ浸潤及び単球遊走因子MCP-1の血中濃度測定を行った。

【0031】

なお、遺伝子コーティングステントは、対照と同じ金属ステントと、FNCBD-7NDハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子からなるプラスミド(plasmid)を含む生分解性基材を用い、製造例に準じて作製したものである。

【0032】

組織化学的検討では、ウサギ・マクロファージを特異的に認識する抗体を用い、動脈へのマクロファージ浸潤を検索したところ、金属ステント群に比べ、遺伝子コーティングステント群において、有意(p 0.01未満)に浸潤程度が抑制された。

【0033】

結果を図1～図3に示す。図1は、金属ステント群における炎症像を示した写真である(画面上部が内腔側、下部が外膜側)。泡沫化マクロファージの内膜下浸潤が認められる。

図2は、遺伝子コーティングステント群における炎症像を示した写真(同)である。泡沫化マクロファージはほとんど認められない。図3は、ウサギ・マクロファージRAM11に対するモノクローナル抗体陽性細胞数を比較した図である。

【0034】

実施例4 (コレステロール負荷サル・モデルにおける炎症像の検討)

1%コレステロールを12週間負荷したカニクイザルの腸骨動脈に、金属ステント(n=5)、又は遺伝子コーティングステント(実施例3と同じもの; n=5)を留置し、28日後に動脈内膜肥厚(内膜占有面積)の測定を行った。

【0035】

組織学的検討では、金属ステント群に比べ、遺伝子コーティングステント群において、有意(p 0.01未満)に内膜肥厚が抑制された。またステント置換10日後の炎症性変化を表現する血中単球遊走因子MCP-1濃度は、金属ステントに比べ、遺伝子コーティングステント群において、有意(p 0.05未満)に抑制された。

【0036】

図4～図8に結果を示す。図4は、金属ステント群における血管を示した写真である。内膜肥厚による狭窄が認められる。図5は、遺伝子コーティングステント群における血管を示した図である。狭窄は認められない。図6は、図4及び5の内膜面積を比較した図である。(平均±標準偏差、金属ステント群: 2.79 ± 0.92 、遺伝子コーティングステント群: 1.59 ± 0.77)。図7は、内弾性板(internal elastic lamina: IEL)面積を比較した図である。図8は、サル血清中MCP-1濃度(pg/ml)を比較した図である。

【0037】

比較実験例1

FNCBD-GFPプラスミドで被覆したステントを実施例1に準じて作製し、非特許文献2のExperimental protocolに従い、拡大断面像の β -gal染色にて導入効率を評価した(図9)。なお、コントロールとして遺伝子をコーティングしていないステントを用いた。

【0038】

その結果、FNCBD-GFPプラスミド/コーティングステント群では、内膜細胞で $62 \pm 12\%$ (n=3)、中膜-外膜細胞で $54 \pm 9\%$ (n=3)にGFP陽性が認められたが、遺伝子をコーティングしていないステントでは陽性細胞は認めなかった(0%)。

【0039】

一方、非特許文献2によると、GFPプラスミド/コーティングステントの導入効率は $7.9 \pm 0.7\%$ であった。

【産業上の利用可能性】

【0040】

本発明は、従来の薬物を塗布したステントとは異なり、遺伝子を用いた実質的なナノカプセルによる高性能薬剤送達システム(DDS)を成すものである。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】金属ステント群における炎症像を示したヘマトキシリン・エオジン(HE)染色[Hematoxylin and eosin stain]による光学顕微鏡写真。

【図2】薬剤・遺伝子溶出型ステント群における炎症像を示した図1と同じ光学顕微鏡写真。

【図3】ウサギ・マクロファージRAM11に対するモノクローナル抗体陽性細胞数を比較した図。

【図4】金属ステント群における血管を示した図1と同じ光学顕微鏡写真。

【図5】薬剤・遺伝子溶出型ステント群における血管を示した図。

【図6】図4及び図5の内膜面積を比較した図。

【図7】内弾性板(internal elastic lamina: IEL)面積を比較した図。

【図8】サル血清中MCP-1濃度(pg/ml)を比較した図。

【図9】遺伝子コーティングステントにおける遺伝子発現を確認するための図。

【配列表】

【配列表】

<110> Kensuke Egashira
<160> NUMBER OF SEQ ID NOS: 2
<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1
<211> 1254
<212> DNA
<213> Homo Sapiens
<223> OTHER INFORMATION: FNCBD-7ND
<400> SEQUENCE: 1

```
ATGGCAGCTG TTTACCAACC GCAGCCTCAC CCCAGCCTC CTCCCTATGG CCACTGTGTC 60
ACAGACAGTG GTGTGGTCTA CTCTGTGGGG ATGCAGTGGC TGAAGACACA AGGAAATAAG 120
CAAATGCTTT GCACGTGCCT GGGCAACGGA GTCAGCTGCC AAGAGACAGC TGTAACCCAG 180
ACTTACGGTG GCAACTCAAA TGGAGAGCCA TGTGTCTTAC CATTACCTA CAATGGCAGG 240
ACGTTCTACT CCTGCACCAC GGAAGGGCGA CAGGACGGAC ATCTTTGGTG CAGCACAAC 300
TCGAATTATG AGCAGGACCA GAAATACTCT TTCTGCACAG ACCACACTGT TTTGGTTCAG 360
ACTCGAGGAG GAAATTCCAA TGGTGCCTTG TGCCACTTCC CCTTCCTATA CAACAACCAC 420
AATTACACTG ATTGCACTTC TGAGGGCAGA AGAGACAACA TGAAGTGGTG TGGGACCACA 480
CAGAACTATG ATGCCGACCA GAAGTTTGGG TTCTGCCCCA TGGCTGCCCC CGAGGAAATC 540
TGCACAACCA ATGAAGGGT CATGTACCGC ATTGGAGATC AGTGGGATAA GCAGCATGAC 600
ATGGGTCACA TGATGAGGTG CACGTGTGTT GGAATGGTC GTGGGGAATG GACATGCATT 660
GCCTACTCGC AGCTTCGAGA TCAGTGCATT GTTATGACA TCACTTACAA TGTGAACGAC 720
ACATTCCACA AGCGTCATGA AGAGGGGCAC ATGCTGAACT GTACATGCTT CGGTCAGGGT 780
CGGGGCAGGT GGAAGTGTGA TCCCGTCGAC CAATGCCAGG ATTCAGAGAC TGGGACGTTT 840
TATCAAATTG GAGATTATG GAGAAATAT GTGCATGGTG TCAGATACCA GTGCTACTGC 900
TATGGCCGTG GCATTGGGGA GTGGCATTGC CAACCTTTAC AGACCTATCC AAGCTCAAGT 960
GGTCCTGTGC AAGTATTTAT CACTGAGACT CCGAGTCAGC CCAACTCCCA CCCCATCCAG 1020
TGGGGATCCG ACGACGATGA TAAGCAGGTC ACCTGCTGTT ATAACCTCAC CAATAGGAAG 1080
ATCTCAGTGC AGAGGCTCGC GAGCTATAGA AGAATCACC GCAGCAAGTG TCCCAAAGAA 1140
GCTGTGATCT TCAAGACCAT TGTGGCCAAG GAGATCTGTG CTGACCCCAA GCAGAAGTGG 1200
GTTCAGGATT CCATGGACCA CCTGGACAAG CAAACCCAAA CTCCGAAGAC TTGA 1254
```

<210> 2
<211> 3138
<212> DNA
<213> Homo Sapiens
<223> OTHER INFORMATION: FNCBD-HGF
<400> SEQUENCE: 2

```
ATGGCAGCTG TTTACCAACC GCAGCCTCAC CCCAGCCTC CTCCCTATGG CCACTGTGTC 60
ACAGACAGTG GTGTGGTCTA CTCTGTGGGG ATGCAGTGGC TGAAGACACA AGGAAATAAG 120
CAAATGCTTT GCACGTGCCT GGGCAACGGA GTCAGCTGCC AAGAGACAGC TGTAACCCAG 180
ACTTACGGTG GCAACTCAAA TGGAGAGCCA TGTGTCTTAC CATTACCTA CAATGGCAGG 240
ACGTTCTACT CCTGCACCAC GGAAGGGCGA CAGGACGGAC ATCTTTGGTG CAGCACAAC 300
TCGAATTATG AGCAGGACCA GAAATACTCT TTCTGCACAG ACCACACTGT TTTGGTTCAG 360
ACTCGAGGAG GAAATTCCAA TGGTGCCTTG TGCCACTTCC CCTTCCTATA CAACAACCAC 420
AATTACACTG ATTGCACTTC TGAGGGCAGA AGAGACAACA TGAAGTGGTG TGGGACCACA 480
CAGAACTATG ATGCCGACCA GAAGTTTGGG TTCTGCCCCA TGGCTGCCCC CGAGGAAATC 540
```

TGCACAACCA ATGAAGGGGT CATGTACCGC ATTGGAGATC AGTGGGATAA GCAGCATGAC 600
ATGGGTCACA TGATGAGGTG CACGTGTGTT GGGGAATGGTC GTGGGGAATG GACATGCATT 660
GCCTACTCGC AGCTTCGAGA TCAGTGCATT GTTGATGACA TCACTTACAA TGTGAACGAC 720
ACATTCCACA AGCGTCATGA AGAGGGGCAC ATGCTGAACT GTACATGCTT CGGTCAGGGT 780
CGGGGCAGGT GGAAGTGTGA TCCCGTCGAC CAATGCCAGG ATTCAGAGAC TGGGACGTTT 840
TATCAAATTG GAGATTCATG GGAGAAGTAT GTGCATGGTG TCAGATACCA GTGCTACTGC 900
TATGGCCGTG GCATTGGGGA GTGGCATTGC CAACCTTTAC AGACCTATCC AAGCTCAAGT 960
GGTCCTGTG AGATATTTAT CACTGAGACT CCGAGTCAGC CCAACTCCCA CCCCATCCAG 1020
TGGGGATCCG ACGACGATGA TAAGCAAAGG AAAAGAAGAA ATACAATTCA TGAATTCAAA 1080
AAATCAGCAA AGACTACCCT AATCAAAATA GATCCAGCAC TGAAGATAAA AACCAGAAAA 1140
GTGAATACTG CAGACCAATG TGCTAATAGA TGTACTAGGA ATAAAGGACT TCCATTCACT 1200
TGCAAGGCTT TTGTTTTTGA TAAAGCAAGA AAACAATGCC TCTGGTTCCC CTTCAATAGC 1260
ATGTCAAGTG GAGTGAAAAA AGAATTTGGC CATGAATTTG ACCTCTATGA AAACAAAGAC 1320
TACATTAGAA ACTGCATCAT TGGTAAAGGA CGCAGCTACA AGGGAACAGT ATCTATCACT 1380
AAGAGTGGCA TCAAATGTCA GCCCTGGAGT TCCATGATAC CACACGAACA CAGCTTTTTG 1440
CCTTCGAGCT ATCGGGGTAA AGACCTACAG GAAACTACT GTCGAAATCC TCGAGGGGAA 1500
GAAGGGGGAC CCTGGTGTGT CACAAGCAAT CCAGAGGTAC GCTACGAAGT CTGTGACATT 1560
CCTCAGTGT CAGAAGTTGA ATGCATGACC TGCAATGGGG AGAGTTATCG AGGTCTCATG 1620
GATCATACAG AATCAGGCAA GATTTGTGAG CGCTGGGATC ATCAGACACC ACACCGGCAC 1680
AAATTCCTGC CTGAAAGATA TCCCGACAAG GGCTTTGATG ATAATTATTG CCGCAATCCC 1740
GATGGCCAGC CGAGGCCATG GTGCTATACT CTTGACCCTC ACACCCGCTG GGAGTACTGT 1800
GCAATTAATA CATGCGCTGA CAATACTATG AATGACACTG ATGTTCCCTT GGAAACAAC 1860
GAATGCATCC AAGGTCAAGG AGAAGGCTAC AGGGGCACTG TCAATACCAT TTGGAATGGA 1920
ATTCATGTC AGCGTTGGGA TTCTCAGTAT CCTCACGAGC ATGACATGAC TCCTGAAAAT 1980
TTCAAGTGCA AGGACCTACG AGAAAATTAC TGCCGAAATC CAGATGGGTC TGAATCAGCC 2040
TGGTGTTTTA CCACTGATCC AAACATCCGA GTTGGCTACT GCTCCCAAT TCCAACTGT 2100
GATATGTCAC ATGGACAAGA TTGTTATCGT GGGGAATGGCA AAAATTATAT GGGCAACTTA 2160
TCCCAACAA GATCTGGACT AACATGTTCA ATGTGGGACA AGAACATGGA AGACTTACAT 2220
CGTCATATCT TCTGGGAACC AGATGCAAGT AAGCTGAATG AGAATTACTG CCGAAATCCA 2280
GATGATGATG CTCATGGACC CTGGTGCTAC ACGGGAAATC CACTCATTCC TTGGGATTAT 2340
TGCCCTATTT CTCGTTGTGA AGGTGATACC ACACCTACAA TAGTCAATTT AGACCATCCC 2400
GTAATATCTT GTGCCAAAAC GAAACAATTG CGAGTTGTAA ATGGGATTCC AACACGAACA 2460
AACATAGGAT GGATGGTTAG TTTGAGATAC AGAAATAAAC ATATCTGCGG AGGATCATTG 2520
ATAAAGGAGA GTTGGGTTCT TACTGCACGA CAGTGTTCCT CTTCTCGAGA CTTGAAAGAT 2580
TATGAAGCTT GGCTTGGAAT TCATGATGTC CACGGAAGAG GAGATGAGAA ATGCAAACAG 2640
GTTCTCAATG TTTCCAGCT GGTATATGGC CCTGAAGGAT CAGATCTGGT TTAAATGAAG 2700
CTTGCCAGGC CTGCTGTCTT GGATGATTTT GTTAGTACGA TTGATTTACC TAATTATGGA 2760
TGCACAATTC CTGAAAAGAC CAGTTGCAGT GTTTATGGCT GGGGCTACAC TGGATTGATC 2820
AACTATGATG GCCTATTACG AGTGGCACAT CTCTATATAA TGGGAAATGA GAAATGCAGC 2880
CAGCATCATC GAGGGAAGGT GACTCTGAAT GAGTCTGAAA TATGTGCTGG GGCTGAAAAG 2940
ATTGGATCAG GACCATGTGA GGGGGATTAT GGTGGCCAC TTGTTTGTGA GCAACATAAA 3000
ATGAGAATGG TTCTTGGTGT CATTGTTCTT GGTGCTGGAT GTGCCATTCC AAATCGTCTT 3060
GGTATTTTTG TCCGAGTAGC ATATTATGCA AAATGGATAC ACAAATTAT TTAAACATAT 3120
AAGGTACCAC AGTCATAG 3138

【書類名】図面

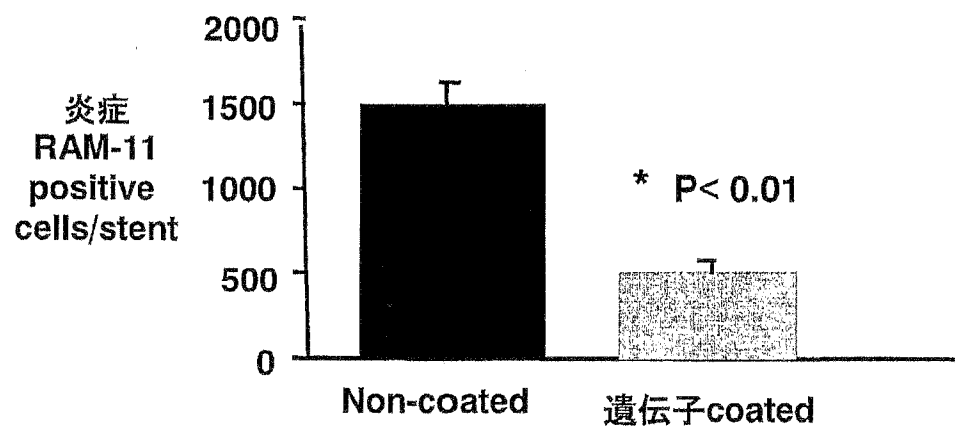
【図 1】



【図 2】

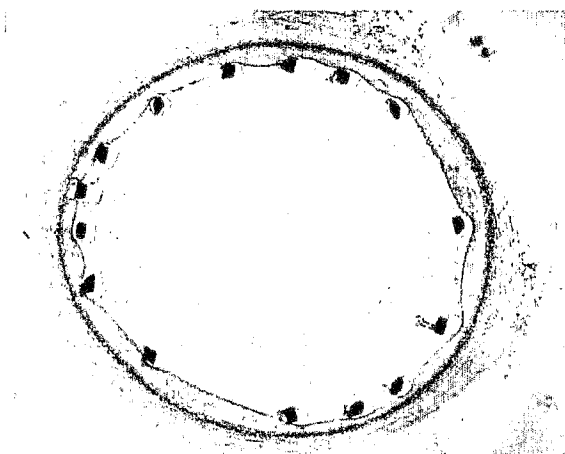


【図 3】

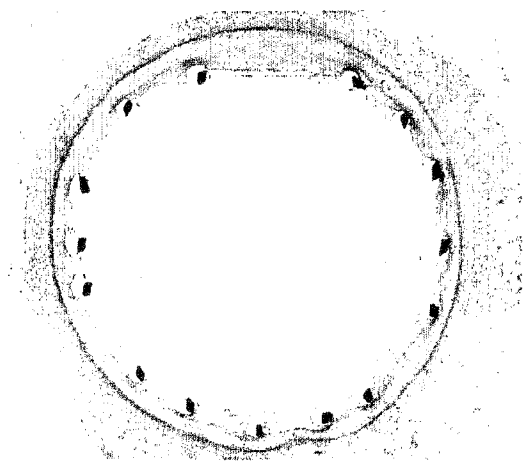




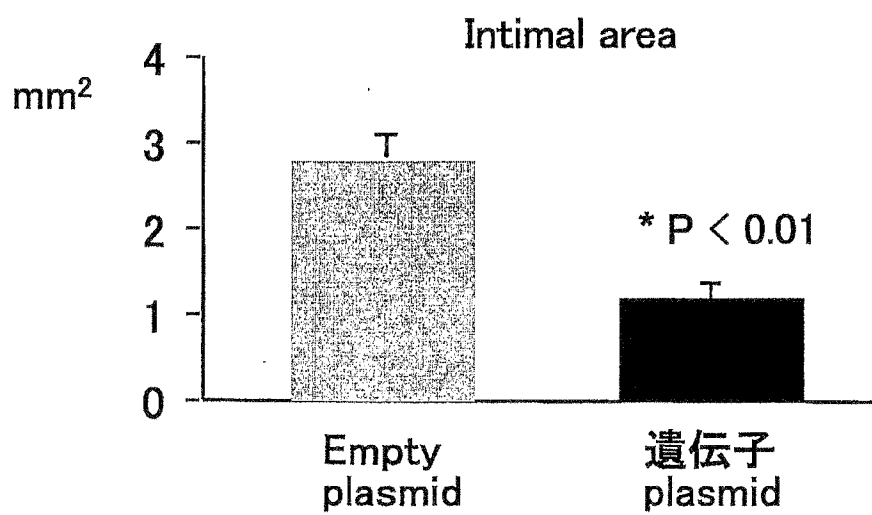
【図 4】



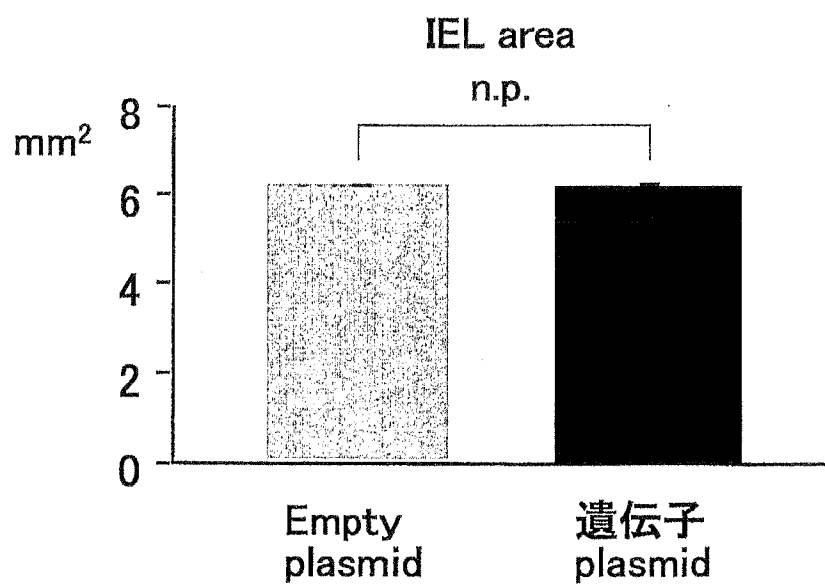
【図 5】



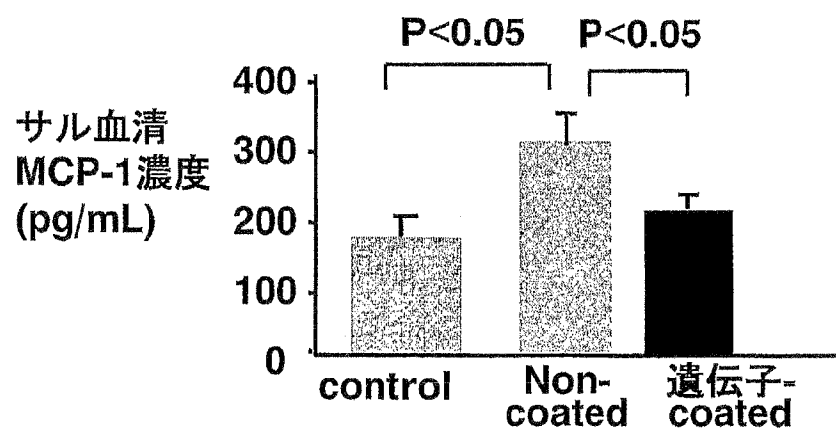
【図 6】



【図7】



【図8】





【図 9】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗炎症作用、抗血栓作用、組織修復反応の保全、内皮再生能の保全などの機能を有する、より安全で効果の優れたステントを提供すること。

【解決手段】 ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層を表面に有する薬剤・遺伝子溶出型ステント。ハイブリッドポリペプチドが、フィブロネクチン由来のコラーゲン結合性ドメイン(FNCBD)のポリペプチドと抗炎症因子又は血管新生因子が結合したものが好ましい。均一な微小サイズカプセルであるハイブリッドポリペプチドをコードする遺伝子を病変部位に直接送達できるため、投与量が少なく済むので安全性及び効果がより高く、かつ効果が長期間持続するという利点がある。

【選択図】 なし

特願2004-077581

出願人履歴情報

識別番号 [500242801]

1. 変更年月日 2000年 5月26日

[変更理由] 新規登録

住所 福岡県福岡市早良区百道浜3-5-2 101号

氏名 江頭 健輔